

Jerzy Wordliczek<sup>1,2</sup>, Renata Zajączkowska<sup>2</sup><sup>1</sup>Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie<sup>2</sup>Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Krakowie

# Ból neuropatyczny — patomechanizm

## Streszczenie

Ból neuropatyczny jest zainicjowany lub spowodowany pierwotnym uszkodzeniem somatosensorycznej części układu nerwowego. Jest następstwem uszkodzenia struktur układu nerwowego między innymi przez rozwijający się nowotwór, leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, radioterapia, zabiegi operacyjne), które wywołują procesy neuroplastyczności zarówno w zakresie funkcjonalnym (na poziomie molekularnym, komórkowym, sieci neuronalnej), jak i strukturalnym (na poziomie synaptycznym, sieci neuronalnej, liczebności komórek mikrogleju, astrocytów, interneuronów hamujących). Procesy te prowadzą między innymi do istotnego zaburzenia funkcji endogennych układów antynocyceptywnych, zaburzenia fizjologicznej równowagi pomiędzy procesami hamowania i pobudzenia w strukturach układu nerwowego, ekspresji genów kodujących białka związane z nocycepcją i uwalniania pronocyceptywnych neuroprzekazników, co zmienia aktywność układu nerwowego, prowadząc do powstawania zespołów bólu neuropatycznego.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 2: 61–65*

**Słowa kluczowe:** ból neuropatyczny, funkcjonalna neuroplastyczność, czynnościowa neuroplastyczność, allodynia, ból zależny od układu współczulnego

Ból neuropatyczny jest szczególnym rodzajem bólu, który jest zainicjowany lub spowodowany pierwotnym uszkodzeniem somatosensorycznej części układu nerwowego. Charakteryzuje go zespół objawów, takich jak: ból samoistny (piekący, palący, parzący, podobny do rażenia prądem elektrycznym), zaburzenia czucia o charakterze parestezji, dyzestezji, hiperalgezji, hiperpatii, alodynii oraz zaburzenia wegetatywne, które są następstwem uszkodzenia struktur układu nerwowego, między innymi przez rozwijający się nowotwór, leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, radioterapia, zabiegi operacyjne) [1]. Bowiem oddziaływanie każdego rodzaju stymulacji/bodźców (mechanicznych, termicznych, chemicznych) na struktury układu nerwowego indukuje zarówno zmiany czynnościowe, jak i morfologiczne w tych obszarach, określane mianem procesów neuroplastycznych.

W zakresie **czynnościowej neuroplastyczności** obserwuje się zmiany na poziomie [2]:

— molekularnym — modyfikacja procesów transkrypcji i/lub translacji, co się manifestuje:

- zmianą (wzrostem) aktywności i liczby receptorów/kanałów jonowych,
- obniżeniem progu pobudliwości neuronów,
- zmianą lokalizacji poszczególnych molekuł (np. endocytoza);
- komórkowym — inicjowany jest proces ośrodkowej sensytyzacji, będący między innymi następstwem:
  - występującego w warunkach patologii czasowego i przestrzennego sumowania postsynaptycznego, prowadzącego do depolaryzacji większej liczby neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego (RT),
  - poszerzenia neuronalnych pól odbiorczych — w wyniku tego procesu bodźce dotychczas podprogowe stają się nadprogowymi,
  - klinicznie manifestuje się długotrwałą hiperalgezą, utrzymującą się pomimo braku stymulacji nocyceptywnej jeszcze po okresie gojenia tkanek;
- sieci neuronalnej — ułatwienie szerzenia się pobudzenia oraz generowanie fali wapniowej w neuronach, postsynaptyczne mechanizmy w neuronach

**Adres do korespondencji:** prof. zw. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek  
Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytetu Jagiellońskiego  
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków  
e-mail: [j.wordliczek@uj.edu.pl](mailto:j.wordliczek@uj.edu.pl)



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 2, 61–65  
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

RT prowadzą więc do rozwoju dodatniego sprzężenia zwrotnego, manifestującego się narastającą nadwrażliwością neuronów, co dodatkowo nasila „samonapędzający się” (*wind-up*) mechanizm aktywacji receptorów oraz uwalnianie pronocyceptywnych neuroprzekazników.

Natomiast w zakresie **strukturalnej neuroplastyczności** obserwuje się zmiany na poziomie [2]:

- synaptycznym — manifestujące się zwiększeniem aktywności białka Rac 1 lub zmniejszeniem aktywności białka Homer 1a, co wpływa istotnie na gęstość połączeń synaptycznych:
  - wzrost aktywności Rac1 (*signaling G* proteiny) regulującej aktywność kinaz białkowych prowadzi do zwiększenia gęstości synaps,
  - wzrost aktywności białka Homer 1a istotnie zmniejsza aktywację NMDA i AMPA, co hamuje uwalnianie jonów Ca z RE (hamuje aktywację kinazy MAP) i rozwój hiperalgezji, między innymi poprzez zmniejszenie liczby połączeń synaptycznych;
- sieci neuronalnej — przejawiające się zaburzeniami neurotroficznymi prowadzącymi do rozwoju na przykład neuropatii lub też rozrostem/„pączkowaniem” **włókien nerwowych**, co jest zjawiskiem charakterystycznym dla pacjentów z bólem kostnym spowodowanym przerzutami nowotworowymi do kości (w szpiku kostnym tych chorych ma miejsce intensywny proces rozrostu tkanki nerwowej, prowadzący do powstania bardzo silnych dolegliwości bólowych).

W zakresie **liczebności komórek** nerwowych obserwuje się zmiany manifestujące się:

- proliferacją mikrogleju i astrocytów;
- utratą interneuronów hamujących.

W warunkach fizjologicznych informacja nocyceptywna przekazywana z rogu tylnego rdzenia kręgowego do wyższych struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pozostaje pod stałą „hamującą kontrolą” endogennych układów antynocyceptywnych. Natomiast w warunkach patologii (np. rozwoju choroby nowotworowej) obserwuje się:

- w rogu tylnym rdzenia kręgowego internalizację podjednostki GluA2 receptorów AMPA, co powoduje istotny wzrost transportu jonów Ca poprzez kanał jonowy sprzężony z AMPA [3];
- selektywną utratę GABA-ergicznym interneuronów w RT w następstwie częściowego uszkodzenia nerwu (jest ona wynikiem wzmożonej stymulacji glutaminergicznej w uszkodzonym neuronie, która powoduje aktywację kaspazy i procesu apoptozy), co powoduje zaburzenie równowagi pomiędzy procesami hamowania i pobudzenia w strukturach układu nerwowego [4, 5];

- procesy odhamowania umożliwiające przewodzenie bodźców bólowych także przez włókna A $\beta$ , między innymi poprzez stymulację pobudzających interneuronów PKC $\gamma$  w warstwie II RT (po uszkodzeniu nerwu część włókien A $\beta$  „pączkuje” do tych interneuronów, które zostały „odhamowane” w następstwie istotnej redukcji działania GABA-ergicznego) [6];
- zwiększenie aktywności enzymów zależnych od wzrostu stężenia jonów Ca w RT (COX-2, NOS), co indukuje uwalnianie pronocyceptywnych neuroprzekazników (PgE2, NO) [7];
- uszkodzenie nerwu indukuje obniżenie gradientu chlorkowego (spadek aktywności postsynaptycznego KCC2 — kotransportera odpowiedzialnego za utrzymanie błonowego gradientu K $^{+}$ -Cl $^{-}$ ), co zwiększa pobudliwość postsynaptycznych neuronów. Proces ten jest nasilany przez neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, *bone-derived neurotrophic factor*) uwalniany przez mikroglej [8]. Obniżenie aktywności KCC2 jest także związane z patogenezą zespołów bólu przewlekłego, na przykład po urazach rdzenia, bolesnej neuropatii cukrzycowej [9, 10];
- uszkodzenie nerwu poprzez uwolnienie ATP i chemokiny fraktalkiny stymuluje także aktywację komórek mikrogleju. Szczególnie aktywacja receptorów *Toll-like* i purynergicznym indukuje uwolnienie BDNF, który poprzez aktywację receptorów TrkB w warstwie I RT powoduje wzrost pobudliwości neuronalnej i „odpowiedzi bólowej” zarówno na stymulację nocyceptywną, jak i nienocyceptywną (hiperalgezja i alodynia) [11];
- aktywację kinaz (ERK, CaMKIV) oraz cAMP, co oddziałuje na procesy transkrypcji genów biorących udział w formowaniu „pamięci bólowej” oraz indukuje długotrwałe zmiany w zakresie wrażliwości na ból (obniżenie progu bólu) [12];
- w jądrze komórkowym cAMP i ERK aktywują CREB, co indukuje ekspresję genów kodujących białka związane z nocycepcją (np. COX-2, TRPV1) oraz DREAM (inhibitor transkrypcji), który hamuje ekspresję prodynorfiny w RT i nasila proces nocycepcji [13].

W wyniku tych procesów może dochodzić do tworzenia nowych cząsteczek białek na matrycy genowej kwasu rybonukleinowego i powstawania nowych receptorów w błonie komórkowej. Zmienia to aktywność komórki na dłuższy czas, mierzony w dniach, a w niektórych sytuacjach nawet w sposób trwały, prowadząc do powstawania zespołów bólu przewlekłego.

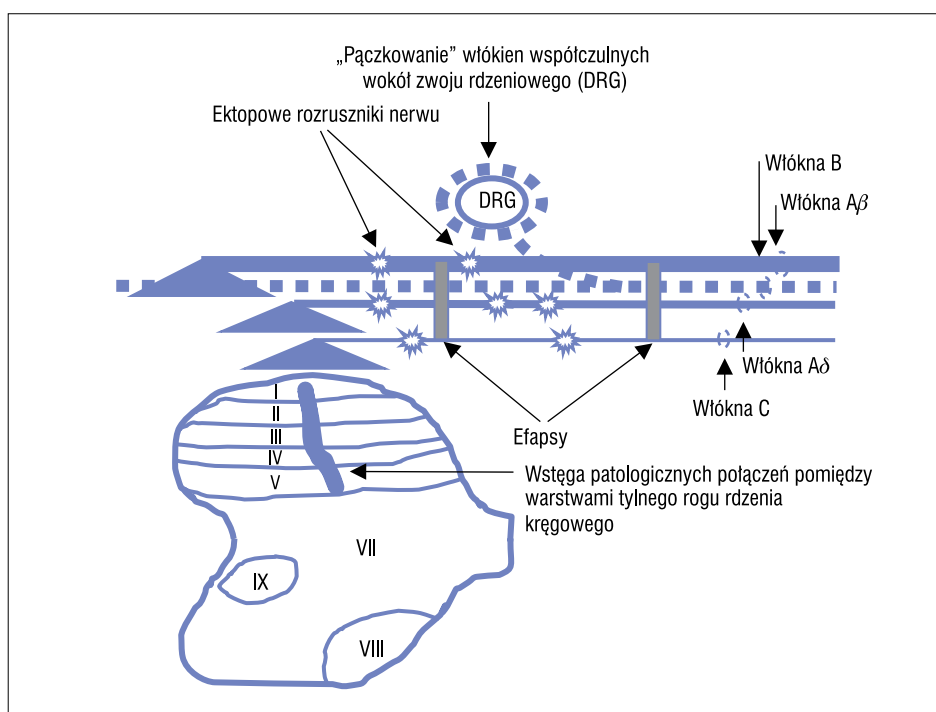
Uszkodzenie przez proces chorobowy (nowotwór), leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, radioterapia, zabiegi operacyjne) lub uraz somatosensorycznej części układu nerwowego powoduje

„bombardowanie” impulsami nerwowymi o wysokiej częstotliwości ciała macierzystego neuronu w zwoju rdzeniowym (DRG, *dorsal root ganglion*) [14]. W części macierzystej komórki, która znajduje się w DRG, dochodzi do ekspresji genowych i produkcji drobin białek transportowanych śródaksonalnie do miejsca uszkodzenia nerwu. Te drobin białek zostały zidentyfikowane jako odporne na tetrodotoksynę (TTX) kanały sodowe, które posiadają (patologiczną w nerwie obwodowym) zdolność transdukcji bodźców mechanicznych na impuls elektryczny, a więc stają się ektopowymi rozrusznikami nerwu [15, 16].

Powstałe „*de novo*” receptory stanowią źródło samoistnych pobudzeń i posiadają zdolność transdukcji słabych bodźców mechanicznych oraz termicznych, a powstają one w ciągu kilkudziesięciu godzin od uszkodzenia nerwu. Następstwem powstałych zmian jest występowanie bólu samoistnego oraz napadowego, wynikającego z podrażnienia bodźcami mechanicznymi, termicznymi lub chemicznymi (ryc. 1). Ponadto uszkodzenie nerwu prowadzi do powstania patologicznej interakcji układu somatycznego i autonomicznego. Przyczyną tego zjawiska jest powstawanie patologicznych połączeń — efaps — pomiędzy aferentnymi włóknami  $A\beta$  (przewodzącymi czucie dotyku) i nocyceptywnymi włóknami  $A\delta$  oraz C lub eferentnymi włóknami współczulnymi, zarówno wzdłuż nerwu, jak i w nerwiaku. Dodatkowo włókna współczulne „pączkują” (*sprouting*) i koszyczkowato oplatają DRG.

Wzajemne pobudzenie może dokonywać się zatem bezpośrednio lub pośrednio, poprzez produkowane endogennie katecholaminy. Powyższe zmiany w proksymalnej części uszkodzonego nerwu powodują powstanie bólu zależnego od układu współczulnego. Dlatego też blokada układu współczulnego powoduje zmniejszenie powstawania i natężenia bólu [17–19].

W powstawaniu bólu neuropatycznego rolę odgrywa nie tylko strukturalne uszkodzenie nerwu, lecz również towarzyszące mu procesy zapalne. W miejscu uszkodzenia nerwu dochodzi do uwalniania z tkanek i naczyń substancji, takich jak: BK, 5-HT, jony wodorowe, prostanoide, czynnik wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*), cytokiny i wolne rodniki, co prowadzi do napływu komórek układu immunologicznego, przesięku surowicy i obniżenia progu pobudliwości zakończeń nerwowych nerwów unerwiających pnie nerwu (*nervi nervorum*). Procesy zapalne mogą doprowadzić do powstania bólu neuropatycznego nawet bez strukturalnego uszkodzenia nerwu. W ostatnich latach podkreśla się rolę pobudzenia komórek gleju i zwiększonego uwalniania prozapalnych cytokin w powstawaniu przewlekłych zespołów bólowych, zarówno po uszkodzeniu rdzenia, jak i nerwów obwodowych. Postuluje się, że pobudzenie komórek gleju jest przyczyną powstawania bólu odległego od miejsca uszkodzenia, powstania objawów „lustrzanego odbicia” bólu, jak również, że produkcja cytokin prozapalnych może być przynajmniej czę-



**Rycina 1.** Patomechanizm bólu neuropatycznego

ściowo odpowiedzialna za powstawanie oporności na opioidy [20–23].

W warunkach prawidłowych ból jest przewodzony przez włókna aferentne neuronów, których wypustki dośrodkowe dochodzą do warstwy I i II Rexeda w DH. Natomiast włókna A $\beta$  przewodzące czucie dotyku dochodzą do warstwy III.

Uszkodzenie nerwu obwodowego jest czynnikiem stymulującym tworzenie nowych gałęzi pobocznych z neuronów warstwy II i w konsekwencji powstaje wstęga włókien nerwowych łącząca neurony od warstwy II do V [24, 25]. Pozwala to wyjaśnić ośrodkowy mechanizm powstawania allodyni, a więc dlaczego podrażnienie neuronów A $\beta$  (przewodzących czucie dotyku) powoduje powstanie doznań bólowych. Po uszkodzeniu nerwu zmiany ośrodkowe obejmują nie tylko neurony rogów tylnych rdzenia kręgowego, ale rozsięte są w całym układzie nerwowym. Powstają układy wzajemnych pobudzeń i sprzężeń zwrotnych, które jak fala obejmują coraz wyższe piętra OUN. Zgodnie z zasadami cybernetyki, pętle sprzężeń zwrotnych posiadają pewne granice wyznaczone przez ich energię i umiejscowienie w czasie. Jeżeli te granice zostaną przekroczone, mechanizm „wymyka się” spod kontroli innych układów i oscyluje jak gdyby bezsensownie, bez szans powrotu do stanu prawidłowego [26].

Obecnie podkreśla się także znaczenie czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF, *corticotropin releasing factor*) w procesie nocycepcji, bowiem stymulacja bólowa uwalnia CRF z prążkowia (*striatum*) i jądra przyramiennego (*parabrachial nucleus*), które aktywując receptory typu CRFR1 zlokalizowane w ciele migdałowatym, indukuje rozwój hiperalgezji. Następnie receptory CRFR1 ulegają internalizacji, receptory typu CRFR2 przemieszczają się do błony cytoplazmatycznej, a urokortyna-3 uwolniona z prążkowia i/lub wzgórza lub też urokortyna-2 z miejsca sinawego przyłączają się do CRFR2. Wiązanie urokortin z receptorami typu CRFR2 indukuje analgezę, inicjując powrót do stanu wyjściowego w ciele migdałowatym (internalizacja CRFR2 i transport powrotny CRFR1 do błony plazmatycznej) [27]. Po uszkodzeniu struktur układu nerwowego wzrost stężenia cytokin w płynie mózgowo-rdzeniowym powoduje dysfunkcję ciała migdałowatego i stymulacja bólowa nie inicjuje redystrybucji receptorów typu CRFR1 i 2, dlatego urokortyny nie mogą związać się z cytoplazmatycznym CRFR2 i zahamować rozwoju procesu nocycepcji [27].

Należy także podkreślić, że zespołom bólu przewlekłego towarzyszą zmiany morfologiczne w strukturach OUN, manifestujące się głównie zanikiem istoty szarej zakrętu obręczy, kory czołowej oraz kory wyspy [28, 29]. Nadal jednak brak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy zmiany te są następstwem, czy też czynnikiem

sprawczym bólu. Jakkolwiek opisywano także ich częściowe cofanie się w przypadku skutecznej terapii przeciwbólowej [30].

## Piśmiennictwo

1. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. i wsp. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.
2. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nature Med.* 2010; 16: 1258–1266.
3. Park J.S., Voitenko N., Petralia R.S. i wsp. Persistent inflammation induces GluR2 internalization via NMDA receptor — triggered PKC activation in dorsal horn neurons. *J. Neurosci.* 2009; 29: 3206–3219.
4. Moore K.A., Kohno T., Karchewski L.A., Scholz J., Baba H., Woolf C.J. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of ABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6724–6731.
5. Scholz J., Broom D.C., Youn D.H. i wsp. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J. Neurosci.* 2005; 25: 7317–7323.
6. Miraucourt L.S., Dallel R., Voisin D.L. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKC gamma interneurons. *PLoS One* 2007; 2: e1116.
7. Bingham S., Beswick P.J., Blum D.E., Gray N.M., Chessell I.P. The role of the cyclooxygenase pathway in nociception and pain. *Sem. Cell Dev. Biol.* 2006; 17: 544–554.
8. Coull J.A., Beggs S., Boudreau D. i wsp. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005; 438: 1017–1021.
9. Jolivald C.G., Lee C.A., Ramos K.M., Calcott N.A. Allodynia and hyperalgesia in diabetic rats are mediated by GABA and depletion of spinal potassium-chloride co-transporters. *Pain* 2008; 140: 48–57.
10. Lu Y., Zheng J., Xiong L., Zimmermann M., Yang J. Spinal cord injury-induced attenuation of GABAergic inhibition in spinal dorsal horn circuits is associated with down-regulation of the chloride transporter KCC2 in rat. *J. Physiol. (Lond.)* 2008; 586: 5701–5715.
11. Nicotra L., Loram L.C., Watkins L.R., Hutchinson M.R. Toll-like receptors in chronic pain. *Exp. Neurol.* 2012; 234: 316–329.
12. Garry E.M., Moss A., Rosie R., Delaney A., Mitchell R., Fleetwood-Walker S.M. Specific involvement in neuropathic pain of AMPA receptors and adapter proteins for the GluR2 subunit. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003; 24: 10–22.
13. Cheng H.Y., Pitcher G.M., Laviolette S.R. i wsp. DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation. *Cell* 2002; 108: 31–43.
14. Wordliczek J., Zajackowska R. Mechanisms in cancer pain. W: *Cancer pain*. Hanna M., Zylicz B. (red.). Springer, London Heidelberg New York 2013; 47–70.
15. Harriott B.S., Gold M.S. Contribution of primary afferent channels to neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2009; 13: 197–207.
16. Xua Q., Yaksh T.L. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2011; 24: 400–407.
17. Chien S.Q., Li C., Li H., Xie W., Pablo C.S., Zhang J.M. Sympathetic fiber sprouting in chronically compressed dorsal root ganglia without peripheral axotomy. *J. Neuropathic Pain Symptom Palliation.* 2005; 1: 19–23.
18. Chung K., Lee B.H., Yoon Y.W., Chung J.M. Sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia of the injured peri-

- peral nerve in a rat neuropathic pain model. *J. Comp. Neurol.* 1996; 376: 241–251.
19. Dib-Hajj S.D., Binshtok A.M., Cummins T.R., Jarvis M.F., Samad T., Zimmermann K. Voltage-gated sodium channels in pain states: role in pathophysiology and targets for treatment. *Brain Res. Rev.* 2009; 60: 65–83.
20. Milligan E.D., Watkins L.R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nature Rev. Neurosci.* 2009; 10: 23–36.
21. Gao Y.J., Ji R.R. Chemokines, neuronal–glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol. Ther.* 2010; 126: 56–68.
22. Leung L., Cahill C.M.  $\text{TNF-}\alpha$  and neuropathic pain — a review. *J. Neuroinflammation* 2010; 7: 1–11.
23. Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. *Pharmacol. Rep.* 2008; 60: 297–307.
24. Dickinson B.D., Head C.A., Gitlow S., Osbahr A.J. 3rd. Mal-dynia: pathophysiology and management of neuropathic and maladaptive pain — a report of the AMA Council on Science and Public Health. *Pain Med.* 2010; 11: 1635–1653.
25. Woolf C.J., Shortland P., Coggeshall R.E. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75–78.
26. Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 807–819.
27. Rouwette T., Vanelderen P., Roubos E.W., Kozicz T., Vissers K. The amygdala, a relay station for switching on and off pain. *Eur. J. Pain* 2012; 16: 782–792.
28. Seminowicz D.A., Laferriere A.L., Millecamps M., Yu J.S.,Coderre T.J., Bushnell M.C. MRI structural brain changes associated with sensory and emotional function in a rat model of long-term neuropathic pain. *Neuroimage* 2009; 47: 1007–1014.
29. Yang G., Pan F., Gan W.B. Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature* 2009; 462: 920–924.
30. Rodriguez-Raecke R., Niemeier A., Ihle K., Ruether W., May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J. Neurosci.* 2009; 29: 13 746–13 750.